

アーウィナーゼ筋注用 10000 に係る  
医薬品リスク管理計画書

大原薬品工業株式会社

アーウィナーゼ筋注用 10000 に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アーウィナーゼ筋注用 10000	有効成分	クリサンタスパーゼ
製造販売業者	大原薬品工業株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和6年2月14日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<a href="#">過敏症</a>	<a href="#">脳の器質的障害（可逆性白質脳症を含む）</a>	<a href="#">なし</a>
<a href="#">凝固異常</a>	<a href="#">意識障害</a>	
<a href="#">膝炎</a>		
<a href="#">高血糖</a>		
<a href="#">感染症</a>		
<a href="#">肝機能障害</a>		
<a href="#">骨髄抑制</a>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">使用実態下における有効性</a>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

<b>2. 医薬品安全性監視計画の概要</b>
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">一般使用成績調査</a>
<b>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>
<a href="#">一般使用成績調査</a>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

<b>4. リスク最小化計画の概要</b>
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>
<a href="#">なし</a>

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：大原薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2016年12月19日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	22800AMX00719000
国際誕生日	1985年7月19日		
販売名	アーウィナーゼ筋注用 10000		
有効成分	クリサントスパーゼ		
含量及び剤型	1バイアル中にクリサントスパーゼ 10,000 U 含有する凍結乾燥注射剤		
用法及び用量	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、1日1回体表面積1m <sup>2</sup> あたり 25,000U を週3回、筋肉内投与する。		
効能又は効果	急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む）、悪性リンパ腫 ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 令和5年8月18日
変更内容の概要： 1. 「1.1 安全性検討事項」の各項の通常のリスク最小化活動として患者向医薬品ガイドを追記（軽微変更） 2. 「1.1 安全性検討事項」の各項における市販直後調査に関する記載を削除（軽微変更） 3. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「4. リスク最小化計画の概要」から市販直後調査に関する記載を削除（軽微変更） 4. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」における市販直後調査の実施状況の変更（軽微変更） 5. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」における市販直後調査の報告書の作成予定日の変更（軽微変更） 6. 一般使用成績調査の実施計画書、実施要綱及び登録票の改訂（添付資料）
変更理由： 1. 記載整備のため 2.～5. 市販直後調査終了に伴う記載整備のため 6. 調査の実施計画を変更したため

## 1. 医薬品リスク管理計画書の概要

### 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
過敏症	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由:</b></p> <p>大腸菌由来の L-アスパラギナーゼ製剤に対して過敏症の既往歴のある急性リンパ性白血病 (以下、ALL) 又は骨髄浸潤のあるリンパ芽球性リンパ腫 (以下、LBL) 患者を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした国内第 I/II 相試験 (以下、OP-01-001 試験) : そう痒症、蕁麻疹各 2 例、咳嗽 1 例の計 4 例 / 24 例 (16.7%) が認められた。</p> <p>Pegaspargase 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 患者を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした海外臨床薬理試験 (以下、AALL07P2 試験) : 過敏症 8 例、咳嗽、蕁麻疹、皮膚炎各 1 例の計 9 例 / 58 例 (15.5%) が認められたが、Grade3 以上の症例は 5 例 / 58 例 (8.6 %) であった。重篤な事象は 7 例 (12.1%、過敏症 6 例及び蕁麻疹 1 例) に認められ、いずれもア-ウィナーゼ筋注用 10000 (以下、本剤) との因果関係が否定されず、当該事象により中止に至った。</p> <p>以上の臨床試験で発現した事象の発現状況等を考慮し、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 一般使用成績調査 (安全性検討事項に設定)</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書 (以下、電子添文) の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意を喚起する。</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>当該有害事象について、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うた</p>

	め
<b>凝固異常</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由:</b></p> <p>OP-01-001 試験：血中フィブリノゲン減少 20 例、アンチトロンビンⅢ減少 13 例、血小板数減少 12 例、ヘモグロビン減少 10 例、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 6 例、低フィブリノゲン血症 3 例、血中フィブリノゲン増加、鼻出血 2 例、プロトロンビン時間延長、プロトロンビン時間短縮各 1 例の計 24 例/24 例(100%)、Grade3 以上の症例は 22 例/24 例 (91.7%) であった。</p> <p>AALL07P2 試験：静脈閉塞性疾患が 1 例/58 例 (1.7%) 認められた。</p> <p>以上の臨床試験で発現した事象の発現状況等を考慮し、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 一般使用成績調査 (安全性検討事項に設定)</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意を喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>当該有害事象について、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため</p>

<b>膵炎</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由:</b></p> <p>OP-01-001 試験：膵炎に関連する事象と考えられた嘔吐 9 例、アミラーゼ増加 5 例、悪心 4 例、腹痛 2 例、上腹部痛 1 例の計 14 例/24 例（58.3%）で、Grade3 以上の症例はアミラーゼ増加 1 例/24 例（4.2%）であった。</p> <p>AALL07P2 試験：嘔吐 3 例、悪心 2 例、膵炎、腹痛、リパーゼ増加各 1 例計 4 例/58 例（6.9%）、Grade3 以上の症例は 1 例/58 例（1.7%）であった。重篤なものは嘔吐 2 例及び腹痛、悪心が各 1 例認められた。</p> <p>Pegaspargase 製剤又は大腸菌由来の L-ASP 製剤に対して過敏症の既往歴のある ALL 又は LBL 患者を対象に、安全性を検討することを目的とした海外 Compassionate Use 試験（以下、EMTP 試験）：重篤な事象は、膵炎 31 例、嘔吐 21 例、悪心 13 例、腹痛 10 例、リパーゼ増加 9 例、血中アミラーゼ増加 7 例、血中ビリルビン増加 3 例、急性膵炎、腹水各 2 例、壊死性膵炎、上腹部痛各 1 例の計 58 例/940 例（6.2%）に認められた。</p> <p>以上の臨床試験で発現した事象の発現状況等を考慮し、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 一般使用成績調査（安全性検討事項に設定）</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意を喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>当該有害事象について、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため</p>

<b>高血糖</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由:</b></p> <p>OP-01-001 試験：血中ブドウ糖増加 3 例/24 例（12.5 %）が認められた。</p> <p>AALL07P2 試験：高血糖 7 例/58 例（12.1%）で、Grade3 以上の症例は 1 例/58 例（1.7%）であり、重篤なものは 3 例認められた。</p> <p>EMTP 試験：死亡に至った事象は 1 例（昏睡）であった。重篤な事象は高血糖 33 例、脱水 8 例、糖尿病性ケトアシドーシス 2 例、昏睡、意識消失、ケトアシドーシス、意識変容状態及び刺激無反応各 1 例の計 43 例/940 例（4.6%）に認められた。</p> <p>以上の臨床試験で発現した有害事象の発現状況等を考慮し、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 一般使用成績調査（安全性検討事項に設定）</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意を喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>当該有害事象について、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため</p>



<b>感染症</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由:</b></p> <p>OP-01-001 試験：感染症は菌血症 1 例/24 例（4.2%）であった。</p> <p>AALL07P2 試験：敗血症 3 例、感染、皮膚感染、上気道感染各 1 例の計 6 例/58 例（10.3%）で、Grade3 以上の症例は 6 例/58 例（10.3%）であり、重篤なものは 6 例であった。</p> <p>EMTP 試験：死亡に至った事象は 7 例（感染、敗血症各 2 例、真菌感染、易感染性宿主の感染、レンサ球菌性敗血症各 1 例）であった。重篤な事象は敗血症 10 例、感染 9 例、蜂巣炎、ブドウ球菌感染、肺炎、副鼻腔炎各 2 例、カンジダ症、クロストリジウム感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、パラインフルエンザウイルス感染、水痘、腹部膿瘍、穿孔性虫垂炎、菌血症、耳感染、熱性感染症、真菌感染、帯状疱疹、易感染性宿主の感染、肺感染、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、レンサ球菌性敗血症、尿路感染各 1 例の計 35 例/940 例（3.7%）に認められた。</p> <p>以上の臨床試験で発現した有害事象の発現状況等を考慮し、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 一般使用成績調査（安全性検討事項に設定）</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「<u>重大な副作用</u>」の項並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意を喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>当該有害事象について、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため</p>

肝機能障害	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由:</b></p> <p>OP-01-001 試験：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 21 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 20 例、アンモニア増加 16 例、血中ビリルビン増加 11 例、高アンモニア血症 7 例、抱合ビリルビン増加 2 例の計 24 例/24 例 (100%) で、Grade3 以上の症例は 7 例/24 例 (29.2%) であった。</p> <p>AALL07P2 試験：高ビリルビン血症 6 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5 例の計 7 例/58 例 (12.1%) で、Grade3 以上の症例は 3 例/58 例 (5.2%) であった。重篤な有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 3 例、高ビリルビン血症が 1 例みられた。</p> <p>EMTP 試験：重篤な事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 25 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 15 例、高ビリルビン血症、血中ビリルビン増加 3 例、脂肪肝、肝機能検査異常、腹水、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常各 2 例、肝不全 1 例) の計 34 例/940 例 (3.6%) に認められた。</p> <p>以上の臨床試験で発現した有害事象の発現状況等を考慮し、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 一般使用成績調査 (安全性検討事項に設定)</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意を喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>当該有害事象について、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため</p>

## 骨髄抑制

### 重要な特定されたリスクとした理由:

OP-01-001 試験：好中球数減少 23 例、白血球数減少 22 例、リンパ球数減少 14 例、血小板数減少 12 例、ヘモグロビン減少 10 例、発熱性好中球減少症 8 例、貧血 5 例、白血球減少症、好中球減少症、単球数減少各 1 例の計 24 例/24 例（100 %）で、Grade3 以上の症例は 24 例/24 例（100 %）であった。

AALL07P2 試験：好中球数減少 5 例、発熱性好中球減少症 4 例、血小板障害、白血球障害各 1 例の計 9 例/58 例（15.5%）で、Grade3 以上の症例は 6 例/58 例（10.3%）であった。

以上の臨床試験で発現した有害事象の発現状況等を考慮し、重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。  
一般使用成績調査（安全性検討事項に設定）

#### 【選択理由】

製造販売後の使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

#### 【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意を喚起する。

#### 【選択理由】

当該有害事象について、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため

<b>重要な潜在的リスク</b>	
<b>脳の器質的障害（可逆性白質脳症を含む）</b>	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由:</b></p> <p>OP-01-001 試験：該当事象は認められなかった。</p> <p>AALL07P2 試験：重篤な事象として脳症 1 例/58 例（1.7%）で、Grade3 であった。</p> <p>EMTP試験：死亡に至った事象は3例（虚血性脳卒中、脳血管発作及び頭蓋内出血各1例/940例（0.1%））であった。重篤な事象は白質脳症及びくも膜下出血各2例（0.2%）、虚血性脳卒中、頭蓋内出血、高アンモニア血性脳症、脳虚血及び脳血管発作各1例（0.1%）に認められた。</p> <p>類薬のロイナーゼ注用 5000 及び 10000（以下、ロイナーゼ）では、脳の器質的障害の注意喚起がなされている。</p> <p>また、海外製造販売後の使用経験においては、可逆性後白質脳症症候群（PRES）、脳出血、虚血性脳卒中、頭蓋内出血、くも膜下出血、脳虚血、脳症、脳血管発作、白質脳症等の重篤な脳の器質的障害の報告がある。</p> <p>以上の情報から、脳の器質的障害（可逆性白質脳症を含む）を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意を喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>当該有害事象について、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため</p>

## 意識障害

### 重要な潜在的リスクとした理由:

OP-01-001 試験：該当事象は認められなかった。

AALL07P2 試験：錯乱状態、気分変化、運動失調、会話障害各 1 例の計 2 例/58 例 (3.4%) で、Grade3 以上の症例は 2 例であった。

EMTP 試験：死亡に至った事象は昏睡 1 例/940 例 (0.1%) であり、重篤な事象は痙攣 3 例 (0.3%)、精神状態変化及び大発作痙攣各 2 例 (0.2%)、意識変容状態、認知障害、昏睡、顔面不全麻痺、嗜眠、意識消失、部分発作、振戦、刺激無反応、第 6 脳神経麻痺、幻覚、気分変化及び筋力低下各 1 例 (0.1%) に認められた。

類薬のロイナーゼでは、意識障害の注意喚起がなされている。

また、海外製造販売後の使用経験においては、痙攣、大発作痙攣、嗜眠、意識消失、不全片麻痺、第 6 脳神経麻痺等の重篤な意識障害の報告がある。

以上の情報から、意識障害を重要な潜在的リスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

製造販売後の使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

- ・ 該当なし

重要な不足情報
---------

該当なし
------

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	<b>有効性に関する検討事項とした理由:</b> 日常診療における使用実態下での有効性を検討する。
	<b>有効性に関する調査・試験の名称:</b> 一般使用成績調査
	<b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由:</b> 「2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」の項の一般使用成績調査 参照

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 <small>の</small> 概要: <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討を行う。</li> </ul>	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 過敏症、凝固異常、膵炎、高血糖、感染症、肝機能障害、骨髄抑制</p> <p><b>【目的】</b> 本調査は、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した急性白血病（慢性白血病の急性転化例を含む）及び悪性リンパ腫に対するアーウィナーゼ筋注用 10000（以下、本剤）の使用実態下における以下に示す安全性及び有効性等を検討することを目的とする。</p> <p>（1）未知の副作用 （2）副作用の発現状況 （3）安全性又は有効性等に影響を与えられ考えられる要因</p> <p>なお、本調査は以下の承認条件に基づき実施する。 &lt;承認条件&gt; 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p><b>【実施計画】</b> 調査予定症例数：180 例 登録期間：2023 年 7 月から 4 年間 調査期間：2023 年 7 月から 4 年 3 ヶ月間 観察期間：本剤初回投与開始日から 3 ヶ月間 実施方法：中央登録方式 安全性検討事項： 過敏症、凝固異常、膵炎、高血糖、感染症、肝機能障害、骨髄抑制</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> ・調査予定症例数の設定根拠 国内第 I/II 相試験、海外臨床薬理試験の安全性情報を踏まえ設定した。 重篤な有害事象の内、最も低い発現率は海外臨床薬理試験における 1.7%（1/58 例）であった。1.7%の頻度で発現する重篤な有害事象を 95%の検出力で少なく</p>



とも 1 例検出するのに必要な症例数は 175 例であった。重篤な有害事象の発現状況を確認するため、解析除外症例も含めて調査の対象者の数として 180 例と設定した。

・ 観察期間の設定根拠

海外 Compassionate use 試験において、有害事象の約 80%が本剤投与開始後から 3 ヶ月以内に認められること等を考慮し、本剤初回投与開始日から 3 ヶ月間と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時：安全情報を包括的に検討する。
- ・ 再審査申請時：調査結果中間報告書を作成する。
- ・ 調査終了時：調査票のデータを固定した段階で、調査結果最終報告書を作成する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

重要な未知の副作用の発現が示唆された場合、副作用発現頻度の大幅な増加が見られた場合、治験時と比較し、有効性及び安全性に何らかの問題点が見出された場合、異質の副作用の発生が示唆された場合には、それらの要因を検出又は確認するため、また検討を行った結果得られた推定等を検証するために特定使用成績調査、使用成績比較調査、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の実施を考慮する。

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

一般使用成績調査	
	調査の概要については、「2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」の項の一般使用成績調査 参照

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要: ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済み (2024 年 1 月提出)
一般使用成績調査	180 例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・再審査申請時</li> <li>・調査終了時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>・再審査期間終了時から 3 ヶ月 (2025 年 3 月予定)</li> <li>・調査終了時から 1 年 (2028 年 10 月予定)</li> </ul>

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
一般使用成績調査	180 例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・再審査申請時</li> <li>・調査終了時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>・再審査期間終了時から 3 ヶ月 (2025 年 3 月予定)</li> <li>・調査終了時から 1 年 (2028 年 10 月予定)</li> </ul>

## 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：販売開始から 6 ヶ月後 評価、報告の予定時期：終了から 2 ヶ月以内	終了